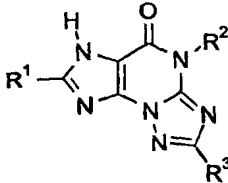


PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 31/00		A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/35428
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 22. Juni 2000 (22.06.00)
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/09086</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 24. November 1999 (24.11.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 58 331.1 17. Dezember 1998 (17.12.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG [DE/DE]; D-55216 Ingelheim am Rhein (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HOFFMANN, Matthias [DE/DE]; Stiegelgasse 19, D-55218 Ingelheim am Rhein (DE). JUNG, Birgit [DE/DE]; Muehlstrasse 23, D-55270 Schwabenheim (DE). KUEFNER-MUEHL, Ulrike [DE/DE]; Brueder-Grimm Strasse 37d, D-55218 Ingelheim am Rhein (DE). MEADE, Christopher, John, Montague [GB/DE]; Burgstrasse 104, D-55411 Bingen am Rhein (DE).</p> <p>(74) Anwalt: LAUDIEN, Dieter; Boehringer Ingelheim GmbH, B-Patente, D-55216 Ingelheim am Rhein (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, MX, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p>	
<p>(54) Title: TRICYCLIC NITROGEN HETEROCYCLES AS PDE IV INHIBITORS</p> <p>(54) Bezeichnung: TRICYCLISCHE STICKSTOFFHETEROCYCLEN ALS PDE IV INHIBITOREN</p>			
<div style="text-align: center;">  <p>(1)</p> </div>			
<p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to the utilisation of tricyclic nitrogen heterocycles of general formula (I) as medicaments with a PDE IV-inhibiting effect, the radicals R¹, R² and R³ having the meanings given in the description and in the claims.</p>			
<p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die Erfindung betrifft die Verwendung tricyclischer Stickstoffheterocyclen der allgemeinen Formel (I) als Arzneimittel mit PDE IV-inhibierender Wirkung, wobei die Reste R¹, R² und R³ die in der Beschreibung und die in den Ansprüchen angegebene Bedeutung aufweisen.</p>			

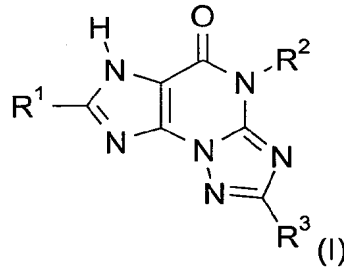
LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshjan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Tricyclische Stickstoffheterocyclen als PDE IV Inhibitoren

Die Erfindung betrifft die Verwendung tricyclischer Stickstoffheterocyclen der allgemeinen Formel I



als Arzneimittel mit PDE IV inhibierender Wirkung wobei die Reste R¹, R² und R³ die im nachstehenden Teil der Beschreibung sowie die in den Ansprüchen aufgeführte Bedeutung aufweisen können.

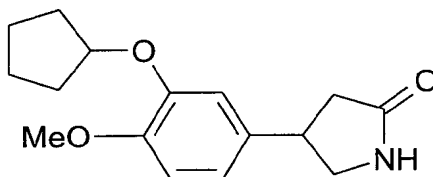
Hintergrund der Erfindung

Cyclische Nukleotid-Phosphodiesterasen (PDEs) bewirken einen Abbau der second messenger cAMP und cGMP zu 5'-AMP und 5'-GMP. Die second messenger cAMP und cGMP lösen die Aktivierung von Proteinkinasen und damit die Phosphorylierung von Proteinen aus. Durch die Hydrolyse von cAMP und cGMP zu den inaktiven Nukleotiden 5'-AMP und 5'-GMP verhindern PDEs folglich die Aktivierung der Proteinkinasen.

Phosphodiesterasen werden u.a. aufgrund unterschiedlicher Substratspezifität, unterschiedlicher kinetischer Eigenschaften etc. in verschiedene PDE-Isoenzym-Klassen eingeteilt. Die Familie der PDE I-Isoenzyme wird über das intrazelluläre Rezeptorprotein für Ca²⁺-Ionen Kalmodulin aktiviert (Ca²⁺/Kalmodulin-stimulierte PDE). PDE II-Isoenzyme sind cGMP-stimulierte Phosphodiesterasen mit geringer Affinität zu cAMP und cGMP. Die Familie der PDE III-Isoenzyme (cGMP-inhibiert) zeichnet sich durch eine hohe Affinität zu cAMP und cGMP aus. Unter den Phosphodiesterasen Typ IV (PDE IV) werden cAMP-spezifische PDEs verstanden, die bei geringer Affinität zu cGMP hohe Affinität zu cAMP aufweisen. PDE V-Isoenzyme sind bei geringer Affinität zu cAMP cGMP-spezifisch.

PDE-Hemmer haben Einfluß auf die Konzentration von intrazellulärem cAMP und cGMP. Von besonderem Interesse ist die selektive Hemmung der Phosphodiesterase Typ IV, welche zu einer Erhöhung der Konzentration von intrazellulären cAMP führt.

Phosphodiesterase (PDE) Type IV Inhibitoren sind aus dem Stand der Technik bekannt. Einer der prominentesten Vertreter der das PDE IV Isoenzym selektiv hemmenden Verbindungen ist das die folgende chemische Struktur aufweisende Rolipram.



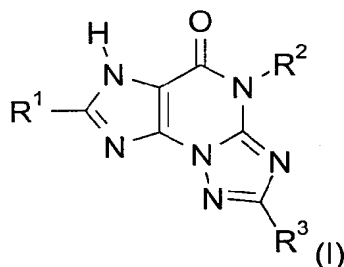
5

PDE IV Hemmer verursachen eine Vasodilatation (Tonusverminderung der glatten Muskulatur), wirken teilweise positiv inotrop und weisen anti-entzündliche Eigenschaften auf. Entsprechend können PDE IV Inhibitoren bei der Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten, in denen durch Erhöhung der cAMP-Konzentration obige Effekte erwünscht und zu erwarten sind, eine therapeutische Wirkung entfalten.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise wurde gefunden, daß tricyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel (I) deren Reste R^1 , R^2 und R^3 wie nachstehend definiert sind, selektive Inhibitoren der Phosphodiesterase Typ IV darstellen.

Die Erfindung betrifft folglich die Verwendung tricyclischer Stickstoffheterocyclen der allgemeinen Formel I



20

als Arzneimittel mit PDE IV inhibierender Wirkung, wobei

R^1 C₁-C₅-Alkyl, C₅-C₆-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl oder ein 5- oder 6-gliedriger, gesättigter oder ungesättigter heterocyclischer Ring, der ein oder zwei Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff enthalten kann;

R^2 C₁-C₅-Alkyl oder C₂-C₄-Alkenyl;

30

3

R³ C₁-C₅-Alkyl, das gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkoxy, C₅-C₆-Cycloalkyl, Phenoxy oder durch einen 5- oder 6-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ring, der ein oder zwei Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff
5 enthalten kann, substituiert sein kann,
C₅-C₆-Cycloalkyl oder gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkoxy substituiertes Phenyl oder Benzyl, bedeuten können gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere sowie
10 gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Bevorzugt ist die o.g. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I),
worin

15 R¹ C₁-C₄-Alkyl, C₅-C₆-Cycloalkyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl, Piperazinyl, Morpholinyl oder Phenyl;

20 R² C₁-C₄-Alkyl oder C₂-C₄-Alkenyl;

R³ C₁-C₄-Alkyl, das gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkoxy, C₅-C₆-Cycloalkyl, Phenoxy, (C₁-C₄-Alkoxy)phenyloxy, Piperazin oder Pyrrol substituiert sein kann, C₅-C₆-Cycloalkyl oder
gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkoxy substituiertes Phenyl oder Benzyl,
25 bedeuten können gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

30 Bevorzugt ist ferner die o.g. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

R¹ Ethyl, Propyl, Butyl, Cyclopentyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl, N-Morpholinyl oder Phenyl;

35 R² Ethyl, Propyl, Allyl oder Butenyl;

R³ Ethyl, Propyl, Butyl, Cyclopentyl, Cyclohexylmethyl, Benzyl, Phenylethyl, Phenoxyethyl, Methoxybenzyl oder N-Pyrrolmethyl,

bedeuten können gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

5

Besonders bevorzugt ist die o.g. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

- 10 R^1 Ethyl, n-Propyl, tert-Butyl, Cyclopentyl, 3-Tetrahydrofuryl, N-Morpholinyl oder Phenyl;
- R^2 Ethyl oder n-Propyl;
- 15 R^3 Ethyl, i-Propyl, n-Propyl, n-Butyl, t-Butyl, Cyclopentyl, Cyclohexylmethyl, Benzyl, Phenylethyl, Phenoxymethyl, 4-Methoxybenzyl oder N-Pyrollylmethyl, bedeuten können gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere sowie
- 20 gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Gegebenenfalls können die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung, in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure, überführt

25 werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Bernsteinsäure, Bromwasserstoffsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Methansulfonsäure, Milchsäure, Phosphorsäure, Salzsäure, Schwefelsäure, Weinsäure oder Zitronensäure in Betracht. Ferner können Mischungen der vorgenannten Säuren eingesetzt werden.

30

Als Alkylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen betrachtet, beispielsweise werden genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec. Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl oder neo-Pentyl. Gegebenenfalls

35 werden für vorstehend genannten Gruppen auch die Abkürzungen Me, Et, n-Pr, i-Pr, n-Bu, i-Bu, t-Bu, etc. verwendet.

Als Cycloalkylreste mit 5 oder 6 Kohlenstoffatomen werden Cyclopentyl oder Cyclohexyl bezeichnet. Als Beispiele 5- oder 6-gliedrige, gesättigte oder ungesättigte

heterocyclische Ringe, die ein oder zwei Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff enthalten können, werden genannt: Furan, Tetrahydrofuran, Tetrahydrofuranon, γ -Butyrolacton, α -Pyran, γ -Pyran, Dioxolan, Tetrahydropyran, Dioxan, Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Pyrazol, Pyrazolin, Imidazol, 5 Imidazolin, Imidazolidin, Pyridin, Piperidin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Morpholin, Oxazol, Isoxazol, Oxazin, Pyrazolidin.

Die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) kann in Analogie zu der durch den Stand der Technik für einige Vertreter der vorstehend definierten 10 Verbindungen der allgemeinen Formel (I) (Tenor et al., *Chem. Ber.* Vol. 97 (1964) S. 1373-1382) beschriebenen Vorgehensweise erfolgen, auf die an dieser Stelle inhaltlich Bezug genommen wird.

Die vorliegende Erfindung zielt neben dem zuoberst genannten Verwendungszweck 15 auf die Verwendung der zuvor definierten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe von Krankheiten, in denen die selektive Hemmung des PDE IV-Enzyms indiziert ist.

Die vorliegende Erfindung zielt ferner auf die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Behandlung oder Prophylaxe von Krankheiten in denen 20 durch die Erhöhung der Konzentration von intrazellulärem cAMP ein therapeutisch gewünschter Effekt erzielt werden kann. Entsprechend zielt die vorliegende Erfindung auf die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß den vorstehenden Definitionen zur Erhöhung der Konzentration von intrazellulärem cAMP. Die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß den 25 o.g. Definitionen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Erhöhung der Konzentration von intrazellulärem cAMP ist ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung.

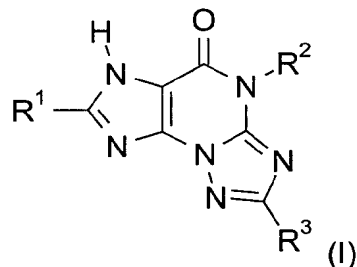
PDE IV Hemmer haben eine bronchodilatorische oder sogar eine anti-entzündliche Wirkung in der Lunge. Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß den o.g. 30 Definitionen können deshalb Verwendung zur Behandlung von Asthma oder C.O.P.D. (chronische obstruktive pulmonare Krankheit) finden.

PDE IV Inhibitoren hemmen den Eosinophileinstrom nach einer allergischen Reizung. Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß vorstehender 35 Definitionen können folglich bei der Behandlung von allergischen Krankheiten wie z.B. allergischer Rhinitis, allergischer Konjunktivitis und allergischen Augenkrankheiten eingesetzt werden.

Da PDE IV Hemmer ferner die Freisetzung von Zytokinen wie TNF-alpha von Makrophagen hemmen, ist eine Wirksamkeit der oben definierten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) bei der Behandlung von Krankheiten wie z.B. Adult Respiratory Distress Syndrome oder entzündliche Arthritis, wo TNF-Freisetzung eine
5 Rolle spielt, zu erwarten.

Auch zur Behandlung und Prophylaxe der nachstehend genannten Erkrankungen können die zuvor definierten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) von therapeutischen Nutzen sein: Asthma, insbesondere Asthma bei Entzündungen der
10 Lungen, Entzündungen der Lungen und der Atemwege, C.O.P.D. (chronische obstruktive pulmonare Krankheit), zystische Fibrose, chronische Bronchitis, eosinophiles Granulom, entzündliche Hauterkrankungen wie beispielsweise Psoriasis, Ischemia , endotoxischer oder septischer Schock, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, rheumatoide Arthritis, chronische Glomerulonephritis, Urticaria,
15 Conjunctivitis vernalis, Multiple Sklerose oder Arteriosklerose.

Tabelle 1 faßt die für die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) erhaltenen pharmakologischen Daten zusammen. Diese wurden in Anlehnung an Torphy et al. (1992), J. Pharmacol. Exp. Ther. 263:1195 bestimmt.



5

Tabelle 1:

Nr.	R ¹	R ²	R ³	IC ₅₀ [µM] * (human PDE IV)
1	Cyclopentyl	n-Propyl	i-Propyl	0,018
2	Cyclopentyl	n-Propyl	Ethyl	0,039
3	t-Butyl	Ethyl	4-Methoxy-benzyl	0,042
4	Cyclopentyl	Ethyl	-CH ₂ CH ₂ Phenyl	0,046
5	3-Tetrahydrofuryl	Ethyl	Benzyl	0,048
6	Cyclopentyl	n-Propyl	n-Propyl	0,049
7	t-Butyl	Ethyl	Benzyl	0,053
8	Phenyl	n-Propyl	n-Propyl	0,055
9	Cyclopentyl	Ethyl	Benzyl	0,057
10	-n-Propyl	-n-Propyl	Benzyl	0,069
11	Cyclopentyl	Ethyl	N-Pyrrolyl-methyl	0,069
12	Cyclopentyl	-n-Propyl	Benzyl	0,074
13	Cyclopentyl	-n-Propyl	-t-Butyl	0,079
14	Cyclopentyl	n-Propyl	n-Butyl	0,081
15	Cyclopentyl	Ethyl	-CH ₂ -OPhenyl	0,11
16	N-Morpholinyl	-n-Propyl	Benzyl	0,11
17	Cyclopentyl	Ethyl	Cyclohexyl-methyl	0,11
18	Ethyl	Ethyl	Cyclohexyl-methyl	0,12
19	n-Propyl	n-Propyl	Cyclopentyl	0,12

*Experimentelle Bedingungen - Enzym: gereinigt aus humanen Monozyten (U937-Zellen); Endvolumen des Assays: 0.1 ml; Protein: zwischen 2 µg/Meßpunkt und 6 µg/Meßpunkt (abhängig vom Reinigungsgrad des Enzyms); Inkubationspuffer: 40 mM Tris-HCl (pH 7.8), 3 mM MgCl₂; Radioligand: 1 µCi/ml [3H] cAMP; Inkubation : 30 min bei 30°C; Referenzinhibitor: Rolipram

10

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können allein oder in Kombination mit anderen erfindungsgemäßen Wirkstoffen, gegebenenfalls auch in Kombination mit weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen, zur Anwendung gelangen. Geeignete Anwendungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, Säfte, Emulsionen oder dispersible Pulver. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z.B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.

Injektionslösungen werden in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalisalzen der Ethylendiamintetraessigsäure hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen abgefüllt.

Die eine oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol beziehungsweise dessen Derivaten, herstellen.

Eine therapeutisch wirksame Tagesdosis beträgt zwischen 1 und 800 mg, bevorzugt
 5 10 - 300 mg pro Erwachsener.

Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die vorliegende Erfindung ohne sie jedoch in ihrem Umfang zu beschränken:

10 Pharmazeutische Formulierungsbeispiele

A)	<u>Tabletten</u>	<u>pro Tablette</u>	
	Wirkstoff	100	mg
15	Milchzucker	140	mg
	Maisstärke	240	mg
	Polyvinylpyrrolidon	15	mg
	Magnesiumstearat	<u>5</u>	<u>mg</u>
		500	mg

20

Der feingemahlene Wirkstoff, Milchzucker und ein Teil der Maisstärke werden miteinander vermischt. Die Mischung wird gesiebt, worauf man sie mit einer Lösung von Polyvinylpyrrolidon in Wasser befeuchtet, knetet, feuchtgranuliert und trocknet. Das Granulat, der Rest der Maisstärke und das Magnesiumstearat werden gesiebt
 25 und miteinander vermischt. Das Gemisch wird zu Tabletten geeigneter Form und Größe verpreßt.

B)	<u>Tabletten</u>	<u>pro Tablette</u>	
30	Wirkstoff	80	mg
	Maisstärke	190	mg
	Milchzucker	55	mg
	Mikrokristalline Cellulose	35	mg
	Polyvinylpyrrolidon	15	mg
35	Natrium-carboxymethylstärke	23	mg
	Magnesiumstearat	<u>2</u>	<u>mg</u>
		400	mg

Der feingemahlene Wirkstoff, ein Teil der Maisstärke, Milchzucker, mikrokristalline Cellulose und Polyvinylpyrrolidon werden miteinander vermischt, die Mischung gesiebt und mit dem Rest der Maisstärke und Wasser zu einem Granulat verarbeitet, welches getrocknet und gesiebt wird. Dazu gibt man die Natrium-
 5 carboxymethylstärke und das Magnesiumstearat, vermischt und verpreßt das Gemisch zu Tabletten geeigneter Größe.

C)	<u>Dragées</u>	<u>pro Dragée</u>
10	Wirkstoff	5 mg
	Maisstärke	41,5 mg
	Milchzucker	30 mg
	Polyvinylpyrrolidon	3 mg
	Magnesiumstearat	<u>0,5 mg</u>
15		80 mg

Der Wirkstoff, Maisstärke, Milchzucker und Polyvinylpyrrolidon werden gut gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Masse drückt man durch ein Sieb mit 1 mm-Maschenweite, trocknet bei ca. 45°C und schlägt das Granulat
 20 anschließend durch dasselbe Sieb. Nach dem Zumischen von Magnesiumstearat werden auf einer Tablettiermaschine gewölbte Dragéekerne mit einem Durchmesser von 6 mm gepreßt. Die so hergestellten Dragéekerne werden auf bekannte Weise mit einer Schicht überzogen, die im wesentlichen aus Zucker und Talkum besteht. Die fertigen Dragées werden mit Wachs poliert.

25	D)	<u>Kapseln</u>	<u>pro Kapsel</u>
		Wirkstoff	50 mg
		Maisstärke	268,5 mg
30		Magnesiumstearat	<u>1,5 mg</u>
			320 mg

Substanz und Maisstärke werden gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Masse wird gesiebt und getrocknet. Das trockene Granulat wird gesiebt
 35 und mit Magnesiumstearat gemischt. Die Endmischung wird in Hartgelatine kapseln Größe 1 abgefüllt.

E) Ampullenlösung

	Wirkstoff	50	mg
	Natriumchlorid	50	mg
5	Aqua pro inj.	5	ml

Der Wirkstoff wird bei Eigen-pH oder gegebenenfalls bei pH 5,5 bis 6,5 in Wasser gelöst und mit Natriumchlorid als Isotonans versetzt. die erhaltene Lösung wird pyrogenfrei filtriert und das Filtrat unter aseptischen Bedingungen in Ampullen
 10 abgefüllt, die anschließend sterilisiert und zugeschmolzen werden. Die Ampullen enthalten 5 mg, 25 mg und 50 mg Wirkstoff.

F) Suppositorien

15	Wirkstoff	50	mg
	Adeps solidus	<u>1650</u>	<u>mg</u>
		1700	mg

Das Hartfett wird geschmolzen. Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz
 20 homogen dispergiert. Es wird auf 38°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

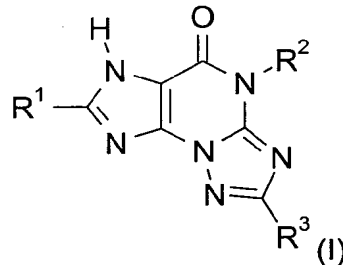
G) orale Suspension

25	Wirkstoff	50	mg
	Hydroxyethylcellulose	50	mg
	Sorbinsäure	5	mg
	Sorbit (70%ig)	600	mg
	Glycerin	200	mg
30	Aroma	15	mg
	Wasser ad	5	ml

Destilliertes Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren Hydroxyethylcellulose gelöst. Nach Zugabe von Sorbitlösung und Glycerin wird auf
 35 Raumtemperatur abgekühlt. Bei Raumtemperatur werden Sorbinsäure, Aroma und Substanz zugegeben. Zur Entlüftung der Suspension wird unter Rühren evakuiert.

Patentansprüche

1) Verwendung tricyclischer Stickstoffheterocyclen der allgemeinen Formel I



5

wobei

R^1 C₁-C₅-Alkyl, C₅-C₆-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl oder ein 5 oder 6 gliedriger, gesättigter oder ungesättigter heterocyclischer Ring, der ein oder zwei Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff enthalten kann;

10

R^2 C₁-C₅-Alkyl oder C₂-C₄-Alkenyl;

15 R^3 C₁-C₅-Alkyl, das gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkoxy, C₅-C₆-Cycloalkyl, Phenoxy oder durch einen 5- oder 6-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ring, der ein oder zwei Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff enthalten kann, substituiert sein kann,

20 C₅-C₆-Cycloalkyl oder gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkoxy substituiertes Phenyl oder Benzyl, bedeuten können

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze, zur
25 Herstellung eines Arzneimittels zur Inhibierung der Phosphodiesterase Typ IV (PDE IV).

30

2) Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch (I),

worin

R^1 C₁-C₄-Alkyl, C₅-C₆-Cycloalkyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl, Piperazinyl, Morpholinyl oder Phenyl;

R² C₁-C₄-Alkyl oder C₂-C₄-Alkenyl;

R³ C₁-C₄-Alkyl, das gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkoxy, C₅-C₆-Cycloalkyl, Phenoxy, (C₁-C₄-Alkoxy)phenyloxy, Piperazin oder Pyrrol substituiert sein kann, C₅-C₆-Cycloalkyl oder gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkoxy substituiertes Phenyl oder Benzyl, bedeuten können,

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Inhibierung der Phosphodiesterase Typ IV (PDE IV).

3) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, worin

R¹ Ethyl, Propyl, Butyl, Cyclopentyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl, N-Morpholinyl oder Phenyl;

R² Ethyl, Propyl, Allyl oder Butenyl;

R³ Ethyl, Propyl, Butyl, Cyclopentyl, Cyclohexylmethyl, Benzyl, Phenylethyl, Phenoxyethyl, Methoxybenzyl oder N-Pyrollylmethyl, bedeuten können,

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Inhibierung der Phosphodiesterase Typ IV (PDE IV).

4) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, worin

R¹ Ethyl, n-Propyl, tert-Butyl, Cyclopentyl, 3-Tetrahydrofuryl, N-Morpholinyl oder Phenyl;

R² Ethyl oder n-Propyl;

R³ Ethyl, i-Propyl, n-Propyl, n-Butyl, t-Butyl, Cyclopentyl, Cyclohexylmethyl, Benzyl, Phenylethyl, Phenoxyethyl, 4-Methoxybenzyl oder N-Pyrrollylmethyl, bedeuten können,

- 5 gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Inhibierung der Phosphodiesterase Typ IV (PDE IV).

10

5) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1, 2, 3 oder 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Applikation von PDE IV-Inhibitoren indiziert ist.

- 15 6) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1, 2, 3 oder 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Erhöhung der Konzentration von intrazellulärem cAMP.

- 20 7) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1, 2, 3 oder 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Erhöhung der Konzentration von intrazellulärem cAMP indiziert ist.

- 25 8) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1, 2, 3 oder 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Inhibierung von TNF.

- 30 9) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1, 2, 3 oder 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, bei denen eine TNF-Inhibierung indiziert ist.

- 35 10) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1, 2, 3 oder 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten ausgewählt aus der Gruppe Asthma, insbesondere Asthma bei Entzündungen der Lungen, C.O.P.D. , allergischer Rhinitis, allergischer Konjunktivitis, allergischer Augenkrankheiten, Adult Respiratory Distress Syndrome, entzündliche Arthritis, Entzündungen der Lungen und der Atemwege, zystische Fibrose, chronische Bronchitis, eosinophiles Granulom, Psoriasis, Ischemia , endotoxischer oder septischer Schock, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, rheumatoide

Arthritis, chronische Glomerulonephritis, Urticaria, Conjunctivitis vernalis, Multiple Sklerose oder Arteriosklerose.

11) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der
5 Ansprüche 1, 2, 3 oder 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Asthma.

12) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der
Ansprüche 1, 2, 3 oder 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von
10 C.O.P.D.